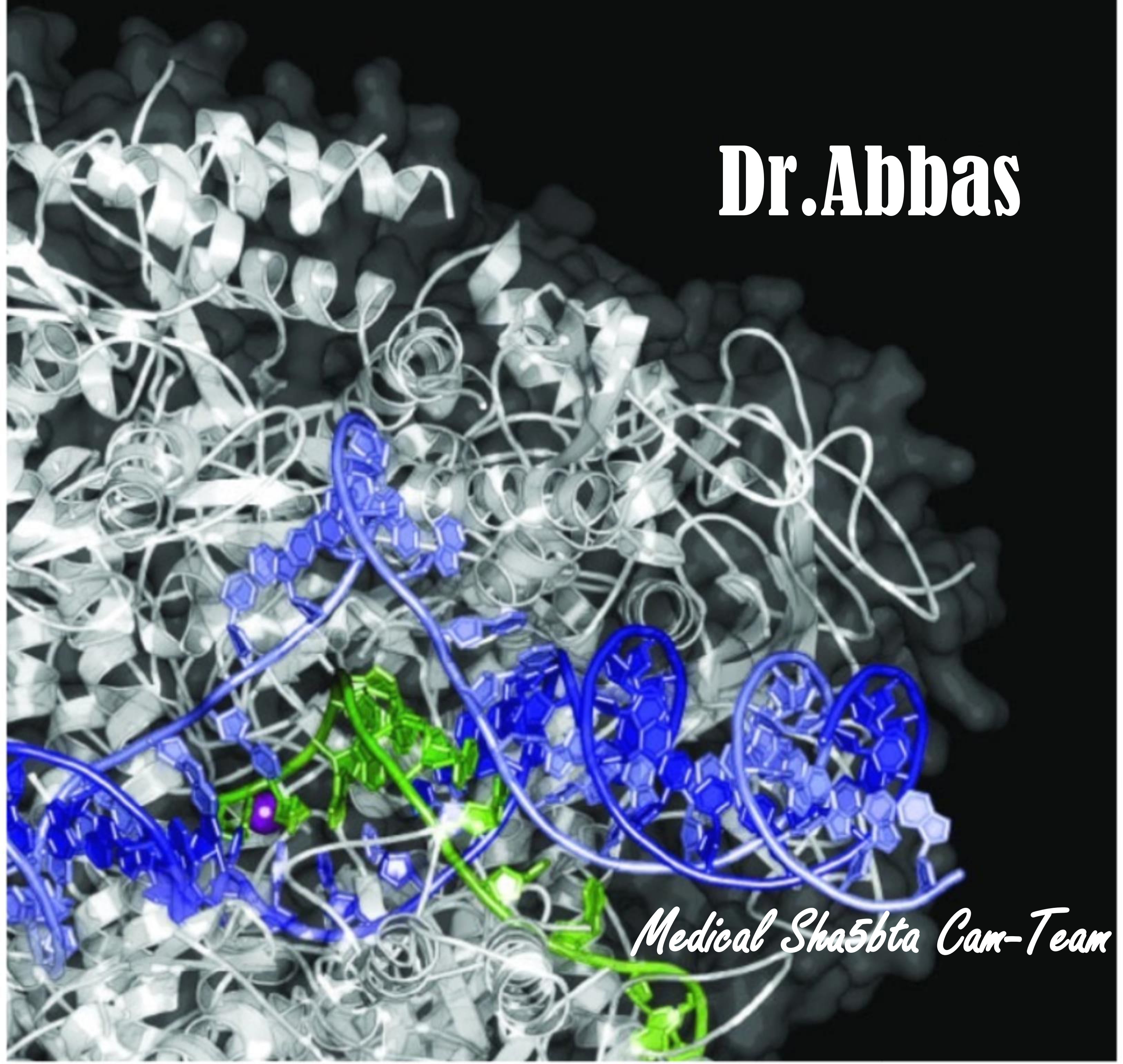
Heme Metabolism

Medical Biochemistry 2nd Year



Dr.Abbas

Medical Sha5bta Cam-Team

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

بسم الله الرحمن الرحيم

Chapter: Heme Metabolism –Record Number: 1

نكمل اخر جزء فى ال Amino Acid metabolism عشان ندخل على الشابتر الجديد

- Glutatione :

جبنا سيرته فى ال absorption of a.a : glutathione dependant absorption

و هو عبارة عن 3 a.a شابكين فى بعض (glutamate,cysteine,glycine)

واسمه العلمى gamma-glutamyl-cysteinyl-glycine

وعشان اصنعه محتاج لل 3 a.a دول

ببدأ بال glutamate + cysteine وبستخدم ATP يدينى ADP + Pi و يدينى gamma-glutamyl-cysteine بإنزيم gamma glutamyl cysteine synthetase ومحتاج PLP

وبعدين gamma glutamyl- cysteine + glycine بستخدم ATP ويدينى glutathione بالإنزيم glutathione-synthetase ومحتاج PLP

وفى سؤال مهم بييجى فى الامتحان : importance of glutathione

وانا بأكد عليه بحروف كلمة أأكد AACD

1- A : absorption (transport) of a.a across cell membrane

2- A: antioxidant : - GSH (reduced glutathione)

_ GSSH (oxidized glutathione)

وكنت بحول ال reduced ل oxidized من :

كنت باخد H من glutathione 2 واحوله ل H_2O بانزيم اسمه glutathione peroxidase واحول ال reduced لـ oxidized ولما أعمل العكس بجيب ال H من NADPH,H+ بانزيم اسمه Glutathione reductase

وده كان بيحمى ال RBCs من ال H_2O_2

وال NADPH كان بيدخل ال HMPويرجع تانى NADPH,H+ عشان كده لو كان فى نقص فإنزيم اسمه G6PD وده مهم فى HMP كنت مش بعرف اعمل removal of H_2O_2 واعمل مرض اسمه favism

3- C: coenzyme for many enzyme (5) :
- Aconitase (TCA Cycle)
- Prostaglandin synthase (synthesis of eicosanoids)
- Glutathione-insuline transhydrogenase
- Methionine adenosyl transferase
- Moleylaceto acetate

4- D : detoxification of bromobenzene

كده خلصنا الشابتر مفضلناش غير شوية تجميعات :

1- Role of liver in ptn metabolism :

1- Synthesis of :
- Nonessential a.a
- Plasma proteins except gamma globulins (antibodies)
- Glucose (gluconeogenesis)
- Purine & pyrimidine from a.as

2- Catabolism :
- Of a.a by transamination and oxidative deamination (trans deamination)
- Of ammonia to urea (urea cycle)
- Of purines and pyrimidines

3- Detoxification : (by binding of substances to A.As)
- Glycine binds with Na+ benzoate

- Glutamaine binds with phenyl-acetate forming phenyl-acetyl glutamine
- Glutathione (bromobenzene)

وبعد ما يشبكوا ال liver بينزلهم فى ال urine

4- Inactivation of hormones

ندخل على ال liver function test related to ptn metabolism
بحروف SAPT (3 عبط)

SA :

1- ammonia level :
عشان ال liver هو اللى بيحول ال ammonia ل urea ولو فى مشكلة ال ammonia هتزيد ويحصل hyperammonemia

2- albumin / globulin ratio :
ال albumin بيتصنع ف ال liver ومعظم ال globulin بيتصنع بره ولو عايز اشوف الكبد بيصنع ولا لأ اشوف ال ratio
لو لقيت ال ratio عالية يبقى الكبد بيصنع .. لو قلت يبقى مش بيصنع albumin

3- alfa feto protein
لو فى hepatic carcinoma بيزيد ال feto ptn

P : prothrombine time and concentration
لو ال time prolonged وال conc. قليلة يبقى فى مشكلة اكيد فى الكبد ويبقى فى سيولة فى الدم عشان فى مشكلة فى تصنيع ال clotting factors

T : transaminases (ALT,AST)
الاتنين بيزيدوا لو فى hepatitis
لكن AST يزيد لوحده لو فى myocardial infarction

ممكن ييجى يقولك قولى ال : test to missure synthetic function of liver :
1- albumin / globulin ration
2- prothrombine time and concentration

الصفحتين اللى بعد ده قراءة فقط

ادخل بقى على الصفحة اللى بعدهم وده نظرى مهم لا ولم ولن يخلو منه امتحان

Metabolism of active acetate

معنى ال metabolism بتاعه : sources and fate

1- sources :

a- CHO :

هتتكسر وتدى glucose اللى هيدخل فى pathway اسمه glycolysis

ويدي pyruvate اللى هيحصله oxidative decarboxylation وتدى acetyl coA

b- TAG (glycerol – FA)

ال glycerol بيتحول لمركب اسمه DAHP اللى هيدخل ال glycolysis ويدي pyruvate اللى تدى Acetyl-coA

ال FA عن طريق ال B-Oxidation على طول تدى Acetyl-coA

c- Ketone bodies

عن طريق ال ketolysis تدى فى الاخر acetyl-coA

d- Protein :

بيتكسر ل A.As ويدى :

- لو glucogenic : يدى pyruvate وبعدين acetyl-coA
- لو setogenic : على طول يدى acetyl-coA
- Mixed : ويدى ده وده

2- Fates :

a- TCA cycle لازم تتكتب الاول عشان اهم واحد

ويدى :

3	-	2	-	1	-	1
NADH,H+		CO_2		$FADH_2$		ATP

b- Building unit of FA synthesis

بس كان شرطي ان ال acetyl-coA اللى هصنع بيه ال FA مصدره CHO oxidation

c- Building of ketone bodies

شرطى ان acetyl-coA مصدره Fat oxidation

d- Building unit of cholesterol

جاى من oxidation of both CHO and fat

e- Acetyl-coA reactions :

- زي تكوين N-acetyl serotonin
- تكوين ال NAG بتاع CAPS-1
- تكوين acetyl choline من choline
- تكوين N-acetyl amino sugars

كده احنا خلصنا شابتر ال protein

ال heme metabolism :
ال chemistry of heme اسمه 4 ferrous protoporphyrin
هبدألك القصة من الاول :
عندى ring فيها 5 atoms واحدة بس (N)اسمها pyrol ring
انا هجيب اربعة pyrol ring وهشبكهم بأربعة methenyl group
وهسميه ال ring : porphin ring
لو بصيت على كل pyrol هتلاقيه داخل جوه ال ring ب 3 atoms
(2 carbon&1 nitrogen) وعندى 2 atoms بره ال ring
ولو ال 8 atoms دول مش شابكة فيهم حاجى خالص ال ring يبقى اسمها porphin ..
ولو شبكت اى حاجة فيهم ال ring هيبقى اسمها porphyrin …
وال M هى ال methyl group
ال V هى ال vinyl group
ال P هى ال propionate
ولو شبكت بالترتيب (M1V) (M1V) (M1P) (P1M) يبقى اسمه proto
porphyrin 4
ولو حطيت فوسط ال ring .. ferrous يبقى اسمه ferrous proto porphyrin ولو
سألك فالشفوى ايه الفرق بين ال porphin و ال porphyrine
ال porphin : ال 8 atoms مش شابك فيهم حاجة
ال porphyrin : شبكت حاجة فى ال 8 atoms

لو ال 4 pyrol شابكين بـ methenyl لازم انتهى ب (in) : protoporphyrin
لكن لو ال 4 pyrol شابكين ب (CH2) لازم ينتهى ب (gen) :
protoporphyrinogen
ولازم تعرف ان ال gen دول colerless لكن أل in بيبقى colored

وال heme لو شبك فى اى بروتين يبقى اسمه hemo protein زي الـ myoglobin :
store O2
transport O2 : Hemoglobin
hydroxylation reaction : Cytochrome p450
carry electrons : Cytochromes

لو فى عندى فى جسمى drug وهو non polar وعاوزه اتخلص منه فالـ urine بس شرطى عشان انزل فيه ايه اى حاجة ، الحاجة دى تبقى polar
ولازم اعمله حاجة اسمها conjugation (اشبكه مع حاجة ليها polarity)
فلازم يكون كربوناته ينفع يتسبك فيها حاجة
فقالك اول حاجة اعملها لل drug : hydroxylation وال OH اسبك فيها اى حاجة تانية
اى hydroxylation عايز cytochrome p 450 وأهم organ بيصنعه هو ال liver
وال detoxification أهم organ فيه هو ال liver

نبدأ مع بعض synthesis of heme :-
Site : both cytosol and mitochondria of most tissues especially RBCs precursor , liver. (mature RBCs don't synthesize heme)
اول 2 واخر 3 بيحصلوا فى ال mitochondria واللى فى النص فالـ cytosol

Succinyl-coA + Glycine
هشبكهم مع بعض بإنزيم اسمه ALA synthase وده بيطلع بـ coA-SH
احنا خدنا المركب اللى فيه كربونتين والاتنين carboxyl (oxalic acid)
طب 3 كربونات واتنين منهم carboxyl (maloric acid)
طب 4 كربونات واتنين منهم carboxyl (succinic acid)
طب 5 كربونات واتنين منهم carboxyl (glutaric acid)
طب 6 كربونات واتنين منهم carboxyl (adipic acid)
ولو عنده كربونه وهى carboxyl (formic acid)

يبقى المركب بتاعى اسمه alfa-amino , beta- keto adipic acid

هكمل بنفس الانزيم .. هيعمل decarboxylation
يدينى delta- amino levulinic acid (ALA)
هخرج ال ALA لل cytosol وهجيب 2 ALA .. وبالنزيم ALA dehydrogenase بخرج 2 H_2O و اكون PBG

هجيب 4 PBG بانزيم PBG deaminase وهشيل منهم 4 amino groups واعمل مركب hydroxyl methyl bilane وده linear
وده ممكن spontaneously يفقد H_2O ويتحول لـ uro porphyrinogen 1
وممكن بانزيم اخر اسمه uroporphyrinogen 3 synthase يفقد H_2O ويبقى uroporphyrinogen 2
وطالما اسمى (gen) يبقى مشبك ال pyrol بـ methelene و colorless
الـ uroporphyrinogen هشتغل عليهم بإنزيم اسمه uroporphorinogen decarboxylase 1 or 3
بروح عامل decarboxylation لل 4 acetate واشيل 4 CO_2 وأكون 4 CH_3
ويصبح المركب اسمه coproporphyrinogen يعنى ال sequence بقى (M1P)
و هكمل مع ال copro 3

انزيم اسمه corpoporphyrinogen oxidase هيعمل oxidative decarboxylation لأول 2 propionate ويقلب vinyl ($CH_2=CH_2$) ويبقى اسمه protoporphyrinogen ... وهو كده شابك ب methelene فلو عايز اخليه protoporphyrin هشيل H من كل methelene يعنى هشيل 4H وشلت من ال 4NH (2H) يعنى كده هشيل 6H وأكون 4 protoporohyrin
و هضيف عليه Fe^{+2} بـ fero chelatase وكده اكون كونت heme .

مين له polarity اعلى ... ال uro or copro ؟؟

ال uro عشان فيه 4 acetate و 4 propionate والاتنين فيهم carboxyl يعنى فيه 8 carboxyl ويبقى polar وينزل فى ال urine
لكن لما عملت ال copro حولت ال 4A لـ 4M
يعنى ال corpo فيه 4 carboxyl وينزل فى ال stool

طيب مين ليه polarity اعلى .. ال corpo ولا ال proto ؟؟
ال proto فيه 2 carboxyl يعنى less polar

ال key enzyme بتاع ال pathway هو ال ALA synthase وبيحصله inhibition بالـ heme .